

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-53475

(43)公開日 平成8年(1996)2月27日

(51)Int.Cl.  
C 07 F 9/10  
A 61 K 51/00  
// C 07 M 5/00

識別記号 庁内整理番号  
B 9155-4H

F I

技術表示箇所

A 61 K 43/00

49/02

C

審査請求 未請求 請求項の数 8 FD (全 6 頁)

(21)出願番号

特開平6-209325

(22)出願日

平成6年(1994)8月11日

(71)出願人 000149837

株式会社第一ラジオアイソトープ研究所  
東京都中央区京橋一丁目17番10号

(71)出願人 594148210

今堀 良夫  
京都府京都市上京区今出川通り堀川東入飛  
鳥井町252番地 フォルム堀川今出川506号

(71)出願人 594148211

脇田 周男  
京都府京都市伏見区深草西浦町1丁目10番  
地の3 ロイヤル深草 407号

(74)代理人 弁理士 小野 信夫

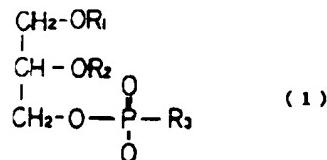
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 放射性ヨウ素標識ホウ素含有リン脂質化合物

(57)【要約】

【構成】 一般式 (1)

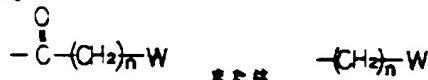
【化1】



【効果】 本発明は、腫瘍の局在を画像化して腫瘍の診断を可能とすると共にホウ素中性子捕獲療法 (BNCT)においては腫瘍へのホウ素の取り込み量の算出が容易且つ客観的に行うことができ、同時にBNCTにおいてその治療効果を飛躍的に増大させる化合物を提供するものである。

[式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は

【化2】



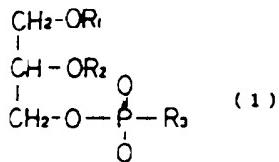
(ここで、nは0~20の数を、Wは放射性ヨウ素で置換されたフェニル基、基-CH=CH-または水素原子を示す)を示し、R<sub>3</sub>はホウ素化合物から導かれた基を示す]で表されるヨウ素標識ホウ素含有リン脂質化合物並びにこれを有効成分とする癌の画像診断剤および中性子捕獲療法剤。

1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式(1)

【化1】

[式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は]

【化2】



[ここで、nは0～20の数を、Wは放射性ヨウ素で置換されたフェニル基、基-C H=C H Iまたは水素原子を示す)を示し、R<sub>3</sub>はホウ素化合物から導かれた基を示す]で表されるホウ素含有リン脂質化合物。

【請求項2】 放射性ヨウ素が<sup>131</sup>I、<sup>125</sup>Iまたは<sup>123</sup>Iから選ばれたものである請求項第1項記載のホウ素含有リン脂質化合物。

【請求項3】 一般式(1)において、R<sub>3</sub>のホウ素化合物がカゴ型ホウ素化合物から導かれる基である請求項第1項または第2項記載のホウ素含有リン脂質化合物。

【請求項4】 ホウ素化合物がメルカブトウンデカヒドロドカボレートから導かれたものである請求項第1項ないし第3項記載の何れかの項記載のホウ素含有リン脂質化合物。

【請求項5】 ホウ素化合物がカルボラン誘導体から導かれたものである請求項第1項ないし第3項記載の何れかの項記載のホウ素含有リン脂質化合物。

【請求項6】 ホウ素化合物がカルボランである請求項第5項記載のホウ素含有リン脂質化合物。

【請求項7】 請求項第1項ないし第6項の何れかの項に記載のホウ素含有リン脂質化合物を有効成分とする癌の画像診断剤。

【請求項8】 請求項第1項ないし第6項の何れかの項に記載のホウ素含有リン脂質化合物を有効成分とする中性子捕捉療法剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、癌の診断並びに治療に好適なホウ素含有リン脂質化合物に関し、更に詳細には、放射性ヨウ素で標識されたことにより、腫瘍の局存を画像診断することができ、更に中性子捕捉療法(BNCT)のための薬剤としても用いることのできるホウ素含有リン脂質化合物に関するものである。

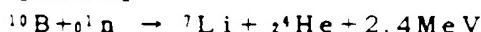
【0002】

【従来の技術】近年、癌に対する種々の診断及び治療方法が開発され、なかでも放射性アイソトープを利用する

2

診断及び治療方法の進歩はめざましい。このうち、<sup>10</sup>Bを含む化合物(<sup>10</sup>Bキャリア)を癌細胞に取りこませた後、低エネルギーの熱中性子線を照射し、次式のような核反応を生体内で起こさせることによって組織中の癌細胞を破壊する、いわゆるホウ素中性子捕捉療法(BNCT)は理想的且つ幅広い癌治療法として大いに期待されている。

【0003】



このBNCTを行う際には癌組織への<sup>10</sup>Bの高い取り込みがその治療効果を高める上できわめて重要であり、現在多くのホウ素化合物の中から、腫瘍への取り込みが高く、かつ多くのホウ素原子を含む化合物としてメルカブトウンデカヒドロドカボレート(BSH)やバラボロノフェニルアラニン(BPA)といった化合物が用いられてきたが、その腫瘍への取り込みの程度及び腫瘍選択性にはなお問題があった。

【0004】一方、BNCT法による中性子線照射を施行する際には腫瘍部位の確定とホウ素原子の腫瘍部位への取り込み量を正確に知る必要があるが、従来、取り込み量の算出に当たってはホウ素化合物を投与した後、血液中のホウ素(B-10)濃度を放射化測定(prompt gamma法)によって測定し、腫瘍へのホウ素(B-10)濃度を推定する方法がとられ、また実際との誤差を補正するためにあらかじめ腫瘍組織に挿入された金線を中性子照射中に取り出し、その放射化測定で中性子照射が最終的に決定されるという、きわめて煩雑且つ正確さの欠ける方法がとられてきた。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】従って、癌の存在を正確に診断し、また、治療をより有効に実施するためにには、腫瘍に対して高い親和性と選択性をもち、かつ、標識能を有する化合物の開発が必須であり、特に有効なホウ素中性子捕捉療法(BNCT)を実施するためには上記の他、正常組織に対する損傷を最小限にすることと腫瘍部位への薬剤濃度の絶対値が高いことが要求されており、このような要求を満足する化合物の提供が強く求められていた。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、このような腫瘍集積性の高い、安定で且つ安全な化合物を開発するために観察研究を重ねた結果、有効且つ選択性的に腫瘍細胞膜に取り込まれるリン脂質化合物と、選択性には乏しいが腫瘍集積性を有するホウ素化合物(カゴ型ホウ素化合物等)を共有的に結合させることにより得られる化合物は、腫瘍への集積性及び選択性が共に優れていることを見い出した。

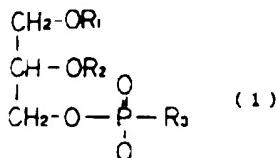
【0007】また、当該化合物に放射性アイソトープであるヨウ素を導入することによって腫瘍を明確にイメージングできることを見いだし、本化合物が有効な中性子

3

捕捉治療のホウ素キャリアのみならず治療には必須の病巣の検出およびBNCTにおける<sup>10</sup>Bの病巣への集積を推定できる手段となりうることを見い出し、本発明を完成させるに至った。

【0008】すなわち本発明の目的は、一般式(1)

【化3】

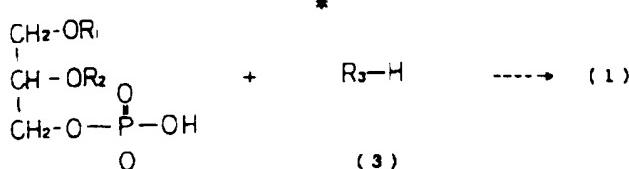


〔式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は

【化4】



10



(3)

(2)

(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は前記した意味を有する)

【0010】上記反応における放射性ヨード標識リン脂質化合物(1)は、末端に標識ヨウ素置換フェニル基若しくは標識ヨウ素置換エチレン基を有するジアシルグリセロールまたはジアルキルグリセリルエーテルに塩化ホスホニル等のリン化合物を作成させることにより得られるリン脂質であり、具体的な化合物としては、ジアシルグリセロ-3-ホスホリカルボラン、ジアシルグリセロ-3-ホスホリカルボラントンデカハイドロドテカボレート等を挙げることができる。

【0011】また、ジアシルグリセロールおよびジアルキルグリセリルエーテルの末端のヨウ素標識は常法にしたがって行うことができ、標識に用いる放射性ヨウ素としては<sup>131</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>123</sup>I等が利用される。

【0012】一方のホウ素化合物(3)としては、腫瘍への取り込みが高く、かつ多くのホウ素原子を含む化合物として知られている、メルカブトウンデカヒドロドテカボレート(BSH)、カルボラン等のカゴ型ホウ素化合物を利用することができる。なお、前記式中で基R<sub>3</sub>はホウ素化合物から末端の水素原子を取り去った基を意味する。

【0013】放射性ヨード標識リン脂質化合物(2)とホウ素化合物(3)との反応は、通常のリン酸エステル化反応、例えばチオニルクロライドによるクロル化のあ

\*と総合反応を行うか、あるいはDCCを用いる総合反応による方法等にしたがって行えば良い。

【0014】上記の如くして得られる放射性ヨード標識30リン脂質化合物(1)は、癌の画像診断剤として利用することができる。

【0015】放射性ヨード標識リン脂質化合物(1)を用いて癌の画像診断剤を調製するには、当該化合物をアルブミン等を含む生理食塩水に溶解した後、常法にしたがって製剤化すれば良い。この癌の画像診断剤は、癌の部位、求める画像の鮮明度等によっても相違するが、一般には一回185～259MBq程度の放射能量を投与すれば良い。

【0016】また、中性子捕獲療法剤(BNCT)も上記と同様調製できるが、この用途で用いる場合は、本発明化合物(1)中のホウ素キャリア濃度(基R<sub>3</sub>のホウ素量)、癌の大きさおよび部位、照射する中性子の強度および時間等を勘案し、使用量を定めれば良い。

【0017】

【発明の効果】本発明は、腫瘍の局在を画像化して腫瘍の診断を可能と共にホウ素中性子捕獲療法(BNCT)においては腫瘍へのホウ素の取り込み量の算出が容易且つ客観的に行うことができ、同時にBNCTにおいてその治療効果を飛躍的に増大させる化合物を提供するものである。

4

\* (ここで、nは0～20の数を、Wは放射性ヨウ素で置換されたフェニル基、基-CH=CHまたは水素原子を示す)を示し、R<sub>3</sub>はホウ素化合物から導かれた基を示す]で表されるホウ素含有リン脂質化合物を提供することである。また、本発明の別の目的は、上記ホウ素含有リン脂質化合物(1)を有効成分とする癌の画像診断剤および中性子捕獲療法剤を提供することである。

【0009】本発明のホウ素含有リン脂質化合物(1)は、下式に従い放射性ヨード標識リン脂質化合物(2)と、いわゆる<sup>10</sup>Bキャリアと言われるホウ素化合物(3)を結合させることによって得られる。

【化5】

【0018】すなわち、放射性アイソトープで標識された本発明のホウ素含有リン脂質化合物(1)を用いて核医学画像診断例えばSPECTを実施することにより腫瘍の局在を確認し、併せてBNCTにおいては腫瘍組織中の<sup>10</sup>B濃度をきわめて容易且つ正確に求めが出来る化合物であり、さらにはきわめて有効なBNCT用薬剤となる化合物を提供するものである。

## 【0019】

【実施例】次に実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例によりなんら制約されるものではない。

## 【0020】実施例 1

15-(4-[<sup>123</sup>I]ヨードフェニル)ペンタデカン酸(<sup>123</sup>I-I-IPPA)の合成：テフロン製攪拌子を入れた3mlのミニバイアルに、Na<sup>123</sup>I溶液370MBqを加え、窒素ガスを吹き込みながら加熱乾固した。次にトリフルオロ酢酸タリウム(東京化成)1mgを含むトリフルオロ酢酸250μlに、15-フェニルペンタデカン酸1mgを溶解した液を加え、105°Cにて約10分間加熱した。

【0021】ミニバイアル中に窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去し、テトラヒドロフラン200μlを加えて残渣を溶解した後、高速液体クロマトグラフィー[ウォーターズ社製、カラム：マイクロポンダスフェア15μm 100A 7.8×300mm、溶媒：テトラヒドロフラン/アセトニトリル/水 60/20/20、流速：2ml/min]により精製を行い、<sup>123</sup>I-I-IPPAを得た。精製された<sup>123</sup>I-I-IPPAはHPLC分析によって高純度であることが確認された。その保持時間はおよそ10.5分であった。(図1)

## 【0022】実施例 2

1-(15-(4-[<sup>123</sup>I]ヨードフェニル)ペンタデカノイル-2-ステアロイル-グリセロール(ラセミ体)(<sup>123</sup>I-1,2-rac-DAG)の合成  
<sup>123</sup>I-I-IPPA 200MBqを濃縮乾固し、25mlのなす型フラスコに無水ジクロロメタン1ml及び塩化チオニル100μlと共に取り、30分間攪拌し、15-(4-[<sup>125</sup>I]ヨードフェニル)ペンタデカン酸のクロリド溶液とした。溶媒のジクロロメタン及び未反応の塩化チオニルを加熱下完全に留去した後、これに2-モノステアリン2mg及び4-ジメチルアミノピリジン2mgを含む無水ジクロロメタン溶液1mlを加え、30分間攪拌した。

【0023】溶媒留去後、残渣をヘキサンで溶解し、HPLC[ウォーターズ社製、カラム：ゾルバックスSIカラム4.9×240mm DuPont社製、溶媒：ヘキサン/イソプロピルアルコール98/2、流速：2ml/min]により精製し、<sup>123</sup>I-1,2-rac-DAGを得た。

<sup>123</sup>I-1,2-rac-DAGは、1-(15-(4-[<sup>123</sup>I]ヨードフェニル)ペンタデカノイル-3-ステアロイル-グリセロール(ラセミ体)(<sup>123</sup>I-1,3-rac-DAG)溶出後に検出され、その保持時間は約6分であった。(図2)

精製<sup>123</sup>I-1,2-rac-DAGのHPLCクロマトグラムを図3に示す。

## 【0024】実施例 3

1-(15-4-[<sup>123</sup>I]ヨードフェニル)ペンタデカノイル-2-ステアロイル-グリセロール-3-ホスホリルメルカブトウンデカヒドロテカート(<sup>123</sup>I-1,2-rac-PA-BSH)の合成：<sup>123</sup>I-1,2-rac-DAG 74MBqを含む10mlなす型フラスコに、ジクロロメタン500μlを加えて溶解し、塩化ホスホニル5μlを加えて30分間攪拌した後、蒸発乾固する。ジクロロメタンで再溶解した後、メルカブトウンデカヒドロテカボレート(BSH)10mgを加えてさらに30分間攪拌した。

【0025】溶媒留去後、ヘキサン1mlを加えて洗浄し、残渣についてシリカゲル薄層クロマトグラフィー分取(展開溶媒：クロロホルム/メタノール/アンモニア/水=20/15/3/2)を行い、最終目的物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラムを図4に示す。

## 【0026】試験例 1

<sup>123</sup>I-1,2-rac-PA-BSHの担癌ラット体内分布：培養C6グリオーマ細胞を遠沈後、ラットの下肢に注射して固体腫瘍を形成させる。1週間後固体腫瘍より細胞細片を切り出し、これをラット脳皮質下に移植し、担癌ラットを作成した。C6グリオーマ固体腫瘍を移植してから20日後、移植ラットに尾静脈より<sup>123</sup>I-1,2-rac-PA-BSH 1850KBqを投与し、3時間後にラットの脳腫瘍部分、小脳、肺、肝臓、腎臓及び血液を採取し、重量測定とシングルチャンネルガンマカウンターによる放射能測定を行い、投与放射能に対する組織1g当たりの取り込み率(%ID/g)を算出した。この結果を表1に示す。

## 【0027】

表 1

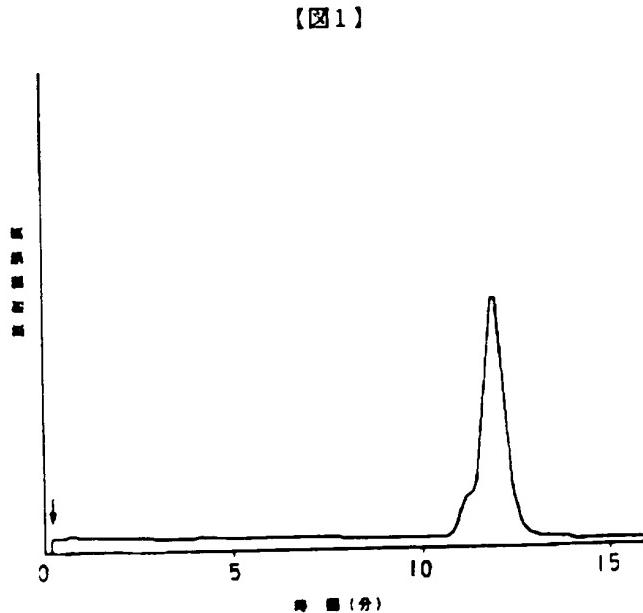
組織名	取り込み率 (% ID/g)
脳膜癌組織	1.535
小脳	0.096
肺	5.766
肝臓	9.277
腎臓	1.252
血液	2.452

(n=3、平均値)

## 【0028】試験例 2

上記試験例1と同様にして作成したC6グリオーマ固定腫瘍の担癌ラットに<sup>123</sup>I-1,2-rac-DAGを尾静脈より投与し、3時間後に大脳を摘出、ドライアイスにより凍結させ、ミクロトーム（中川製作所社製）にて20 μm厚の組織断片を作成した。イメージングプレートに組織切片を密着させて封入した後、画像解析装置（富士フィルム社製）を用いて3時間の露光を行い、脳オートラジオグラムを得た（参考写真参照）。

## 【図面の簡単な説明】

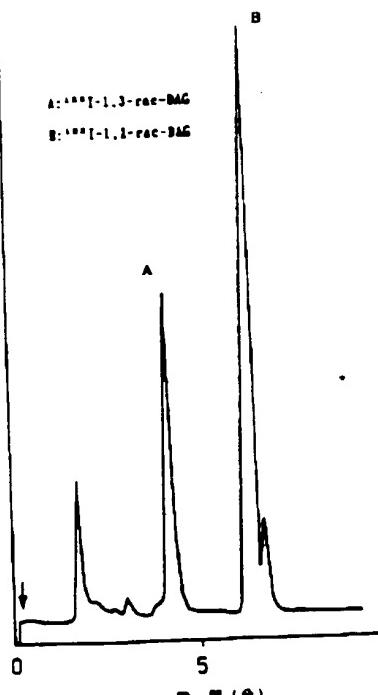
【図1】 <sup>123</sup>I-I PPAのHPLC分析結果を示す \*

## \* 図面。

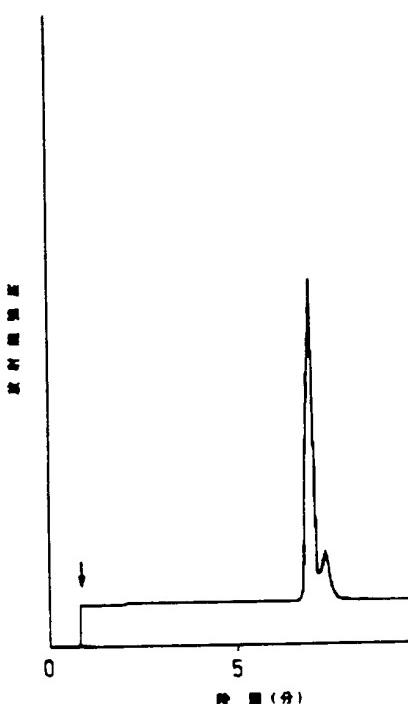
【図2】 <sup>123</sup>I-1,2-rac-DAGのHPLC分析結果を示す図面。【図3】 精製<sup>123</sup>I-1,2-rac-DAGのHPLCクロマトグラムを示す図面。【図4】 <sup>123</sup>I-1,2-rac-PA-B SHのシリカゲル薄層クロマトグラムを示す図面。図面中、Aは<sup>123</sup>I-1,2-rac-PA、Bは<sup>123</sup>I-1,2-rac-DAG、Cは反応液、Dは、<sup>123</sup>I-1,2-rac-PA-B SH（目的物）を示す。

以上

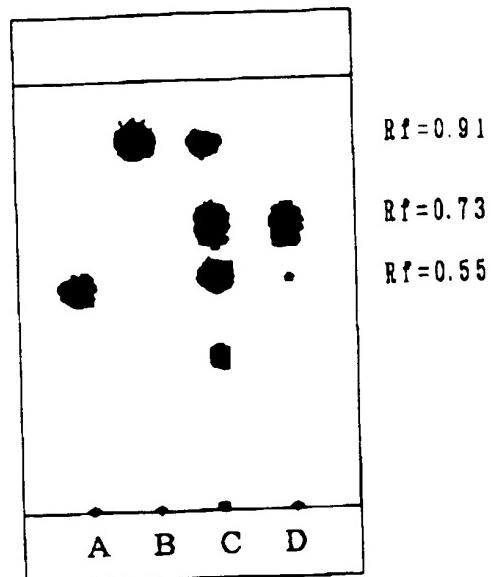
## 【図2】



【図3】



【図4】



## フロントページの続き

(71)出願人 594148232

藤井 亮

京都府京都市伏見区竹田中川原町57番地の  
24

(71)出願人 594148243

上田 聖

京都府京都市左京区岩倉忠在地町11番地の  
18

(72)発明者 今堀 良夫

京都府京都市上京区今出川通り堀川東入飛  
鳥井町252番地 フォルム堀川今出川506号

(72)発明者 脇田 員男

京都府京都市伏見区深草西浦町1丁目10番  
地の3ロイヤル深草 407号

(72)発明者 藤井 亮

京都府京都市伏見区竹田中川原町57番地の  
24

(72)発明者 上田 聖

京都府京都市左京区岩倉忠在地町11番地の  
18

(72)発明者 井上 実

千葉県山武郡成東町津辺150-1 シティ  
ハイム今岡A棟202号室

(72)発明者 田沢 周作

千葉県印旛郡富里町七栄52-22